

## Estudio periférico de hormonas tiroideas en familiares de pacientes con bocio tóxico difuso

*Dra. Daysi Navarro, Dra. Silvia Blanca*

Navarro, D.; S. Blanca: *Estudio periférico de hormonas tiroideas en familiares de pacientes con bocio tóxico difuso.*

Se explica la presencia de un bloqueo en la secreción de tirotrófina (TSH) a la hormona hipotalámica liberadora de tirotrófina (TRH) encontrada en familiares eutiroideos de pacientes con bocio tóxico difuso (BTD), se determinan los niveles plasmáticos de  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $T_3$  reserva,  $T_3$ RU y los índices de  $T_4$  y  $T_3$  libres en 9 familiares con respuesta normal de TSH a la TRH, 5 con respuesta disminuida y 8 con respuesta aumentada. Se informa que los niveles de  $T_4$  fueron de  $6,9 \pm 0,58$ ;  $7,05 \pm 0,33$  y  $7,01 \pm 0,58$  n.g/dl; los de  $T_3$ , de  $138 \pm 6$ ;  $158 \pm 11$  y  $156 \pm 12$  ng/dl; y los de  $T_3$  reversa, de  $0,14 \pm 0,2$ ;  $0,13 \pm 0,07$  y  $0,13 \pm 0,02$  ng/dl. Se demostró alteración en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas en estas personas, por lo que se plantea como explicación una posible alteración en la producción y liberación de la dopamina a nivel de la hipófisis o una alteración en la producción circadiana de hormonas tiroideas.

### INTRODUCCION

El hecho de haber encontrado entre los familiares de pacientes con bocio tóxico difuso anomalías de la función tiroidea<sup>15</sup> y alteraciones de la inmunidad humoral e histórica<sup>2,4,6</sup> ha permitido confirmar el carácter familiar de la enfermedad; sin embargo, el valor que estos hallazgos tienen para explicar la patogenia de la enfermedad está aún por ser demostrado.

En trabajos previos<sup>17</sup> estudiamos un grupo de familiares de pacientes con BTD, y encontramos un subgrupo que mostraba no respuesta de tirotrófina (TSH) a la administración de TRH (hormona hipotalámica liberadora de tirotrófina), a pesar de tener niveles plasmáticos normales de  $T_4$  (RIA). Para explicar este hecho, planteábamos la existencia de un aumento en la producción periférica de  $T_3$  como expresión de una alteración en la degradación periférica

---

<sup>17</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología.

<sup>18</sup> Doctora en Química.

de las hormonas tiroideas, para lo cual nos apoyábamos en los siguientes hechos:

- 1, Que en pacientes con BTD<sup>8</sup> " y en familiares eutiroideos<sup>12</sup> se ha informado una aceleración en la degradación periférica de la tiroxina.
2. Que si bien el 100% de la T<sub>4</sub> plasmática es producida por el tiroides, el 80 y 95% de la T<sub>3</sub> y la T<sub>3</sub> reversa, respectivamente, surgen como resultado de la monodeyodinación periférica de la tiroxina.<sup>9,13</sup>

Con el objetivo de comprobar lo antes expuesto, se realizó el siguiente trabajo.

#### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 22 familiares de primer grado de pacientes con bocio tóxico difuso, con una edad promedio de 30 ± 9,59 años. El grupo fue dividido de acuerdo con el patrón de respuesta de TSH a la TRH, en 9 familiares con respuesta normal (grupo 1), 5 con respuestas disminuida (grupo 2) y 8 con respuesta aumentada (grupo 3) (tabla 1).

A cada persona se le determinó T<sub>4</sub> (RIA), T<sub>3</sub>RU, T<sub>3</sub> reversa (RIA), y los índices de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> libres, según las fórmulas siguientes:

$$\frac{T_4(\text{RIA})}{T_3\text{RU}} \times 100 \text{ y } \frac{T_3(\text{RIA})}{T_3\text{RU}} \times 100 \text{ respectivamente.}$$

Los valores normales son los siguientes: T<sub>3</sub>( 104-222 ng/dl); T<sub>4</sub>(5-11 [ $\mu$ -g/dl); T<sub>3</sub> reversa (0,09-0,35 ng/dl), TsRU (95-110).

IT41 (5-10) y IT31 (109-201). Todos los análisis fueron realizados en los laboratorios del INEN.<sup>14</sup>

Los resultados fueron analizados mediante la prueba t de Student para muestras independientes y se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson, utilizando en todos los casos un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ .<sup>15</sup>

Tabla '1. Características generales del grupo estudiado

Subgrupo	Sexo F M	Rango Edad	Bocio %
1 Normorrespondedores	9	22-49	55
2 No respondedores	3 2	20-49	40
3 Hiperrespondedores	3-	16-33	75

## RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla 2 los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> fueron de  $6,9 \pm 0,58$  (ESM);  $7,05 \pm 0,33$  y  $7,01 \pm 0,58$   $\mu\text{g/dl}$ , respectivamente, para los familiares de los grupos 1, 2 y 3. Los niveles de T<sub>3</sub> fueron de  $138 \pm 6$ ;  $158 \pm 11$  y  $156 \pm 12$   $\text{ng/dl}$ ; respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ninguno de estos valores.

Los índices de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> libres fueron normales en los 3 grupos.

Se encontró correlación negativa entre los niveles basales de TSH y T<sub>3</sub> y de T<sub>3</sub> y T<sub>3</sub> reversa en los familiares analizados como grupo; sin embargo, de acuerdo con el patrón de secreción de TSH post TRH sólo se encontró una correlación negativa significativa entre la T<sub>3</sub> y T<sub>3</sub> reversa en los familiares del grupo 2 (tabla 3).

Tabla 2. Estudio periférico de hormonas tiroideas en los familiares de pacientes con BTB, según tipo de respuesta de TSH a la TRH

Subgrupo	T <sub>4</sub> g/dl x ESM	T <sub>3</sub> ng/dl x ESM	V ng/dl x ESM	T <sub>3</sub> x ESM	IT,L x ESM
Grupo 1 N = 9	$6,9 \pm 0,58^*$	$138 \pm 6^*$	$0,14 \pm 0,2^*$	$6,2 \pm 0,5^*$	$139 \pm 19^*$
Grupo 2 N = 5	$7,05 \pm 0,33^*$	$158 \pm 11^*$	$0,13 \pm 0,07^*$	$7 \pm 0,6^*$	$157 \pm 18^*$
Grupo 3 N = 8	$7,01 \pm 0,58^*$	$156 \pm 12^*$	$0,13 \pm 0,02^*$	$7 \pm 0,5^*$	$157 \pm 12^*$

\*:  $p > 0,05$  (no significativa).

Tabla 3. Coeficientes de correlación según niveles de hormonas tiroideas y subgrupos de familiares

HT	TSH y T <sub>3</sub>	T <sub>3</sub> y T <sub>3</sub> reversa	T <sub>3</sub> y V	T <sub>3</sub> y V
Grupo 1	-0,4 (NS)	-0,08 (NS)	-0,36 (NS)	0,37 (NS)
Grupo 2	0,5 (NS)	-0,4 (NS)	0,83 (S)	0,27 (NS)
Grupo 3	0,4 (NS)	0,4 (NS)	0,33 (NS)	-0,05 (NS)
Total	-0,12 (NS)	-0,70 (S)	0,41 (S)	0,09 (NS)

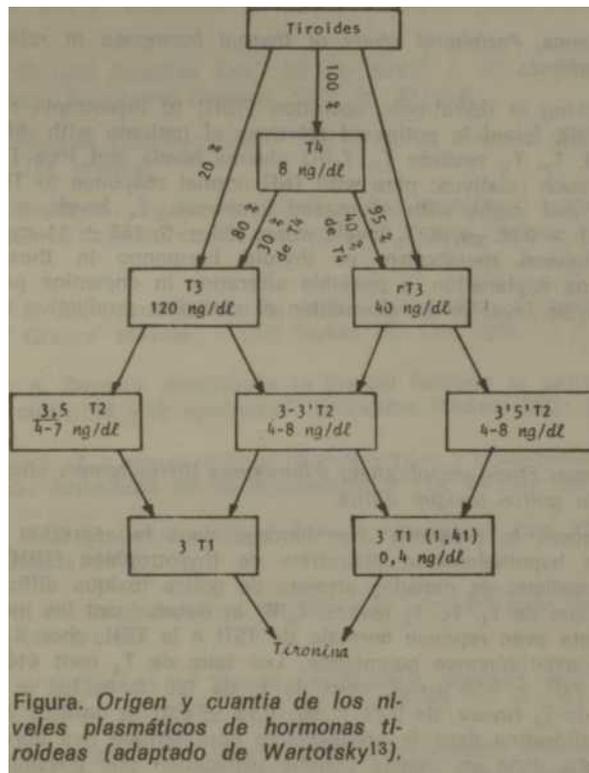
Nota: NS = S = No significativa ( $p > 0,05$ ). Significativa ( $p < 0,05$ ).

R.C.M.  
DICIEMBRE. 1985

## DISCUSION

Hoy en día conocemos las vías de degradación de las hormonas tiroideas y la cuantía con que el tiroides y los tejidos periféricos contribuyen a la producción diaria de las mismas (figura). Por otra parte, también sabemos que un bloqueo de liberación de TSH a la estimulación con TRH ocurre en el hipertiroidismo<sup>10,16</sup> en pacientes con enfermedad de graves eutiroidea<sup>17</sup> y en los familiares eutiroideos de pacientes con BTDF<sup>19,20</sup> lo que se considera, en el primer caso, como expresión de los niveles elevados de hormonas tiroideas, mientras que en los restantes es más difícil de explicar, pues si bien *Tamai et al.*<sup>3</sup> informan niveles elevados de T<sub>3</sub> (dentro del rango normal) en los familiares que no respondieron a la administración de TRH, los demás autores no informan modificación de los niveles de T<sub>3</sub>, por lo que inferimos que ellos, al igual que nosotros, obtuvieron valores de T<sub>3</sub> en los grupos estudiados.

Entre las hormonas tiroideas existe una determinada relación, de manera que a medida que aumenta la T<sub>4</sub> aumenta la T<sub>3</sub> y la T<sub>3r</sub>, a pesar de que en algunos casos es posible detectar modificaciones de algunas de



estas hormonas sin variación en las restantes, como son: el aumento fisiológico de la  $T_3$  reversa en el recién nacido, la presencia de eutiroidismo por  $T_3$  observada en zonas con bocio endémico, así como la tirotoxicosis por  $T_3$ .<sup>9,12,18,20</sup> El hecho de haber encontrado correlación lineal negativa entre los niveles de  $T_3$  y  $T_3$  reversa, confirma indirectamente la relación recíproca que existe en la producción periférica de las hormonas tiroideas; sin embargo, en cada uno de los subgrupos estudiados no pudieron corroborarse estas correlaciones, lo que pudiera ser expresión del tamaño muestral de cada subgrupo, de la existencia de una correlación no lineal, o la presencia de factores de confusión no controlados.

Aunque nuestros resultados niegan la posibilidad de que una alteración en la degradación periférica de la tiroxina explique la presencia de una no respuesta de TSH a la TRH en familiares eutiroides de pacientes con BTG, no cabe duda de que el hecho existe, por lo que consideramos que debe buscarse la explicación al mismo en los otros elementos que participan en el control del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, como serían el tono de secreción de dopamina o variaciones circadianas de la secreción de TSH.<sup>21,23</sup>

## SUMMARY

Navarro, D.; S. Blanca. *Peripheral study of thyroid hormones in relatives of patients with diffuse toxic goiter.*

Presence of a blocking in thyrotropin secretion (TSH) to thyrotropin releasing hypothalamic hormone (TRH), found in euthyroid relatives of patients with diffuse toxic goiter (DTG), is explained.  $T_3$ ,  $T_3$  reverse  $T_3$ ,  $T_3$ RU plasma levels and free  $T_4$  and  $T_3$  indexes are determined in such relatives: nine with TSH normal response to TRH, five with decreased response and eight with increased response.  $T_4$  levels were:  $6,9 \pm 0,58$ ;  $7,5 \pm 0,33$  and  $7,01 \pm 0,58$   $\mu\text{g/dl}$ .  $T_3$  levels were:  $138 \pm 6$ ;  $158 \pm 11$  and  $156 \pm 12$   $\text{ng/dl}$ . Alternation in peripheral metabolism of thyroid hormones in these subjects was demonstrated, so, as explanation, a possible alteration in dopamine production and releasing at hypophysis level or an alternation of circadian production of thyroid hormones, is stated.

## RÉSUMÉ

Navarro, D.; S. Blanca: *Etude périplérique d'hormones thyroïdiennes chez les parents des malades atteints de goitre toxique diffus.*

Les auteurs expliquent la présence d'un blocage dans la sécrétion de thyrotrophine (TSH) à l'hormone hypothalamique libératrice de thyrotrophine (TRH) rencontré chez des parents euthyroïdiens de malades atteints de goitre toxique diffus (GTD). Ils font le dosage plasmatique de  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $T_3$  revers,  $T_3$ RU et déterminent les indices de  $T_4$  et  $T_3$  libres chez 9 parents avec réponse normale de TSH à la TRH, chez 5 avec réponse diminuée et chez 8 avec réponse augmentée. Les taux de  $T_4$  ont été de  $6,9 \pm 0,58$ ;  $7,5 \pm 0,33$  et de  $7,01 \pm 0,58$   $\mu\text{g/dl}$ ; ceux de  $T_3$  de  $138 \pm 6$ ;  $158 \pm 11$  et de  $156 \pm 12$   $\text{ng/dl}$ ; et ceux de  $T_3$  revers, de  $0,14 \pm 0,02$ ;  $0,13 \pm 0,07$  et de  $0,13 \pm 0,02$   $\text{ng/dl}$ . Il a été constaté une altération dans le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes chez ces sujets, donc on signale comme explication une possible altération dans la production et la libération de la dopamine au niveau de l'hypophyse ou une altération dans la production circadienne d'hormones thyroïdiennes.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Speck, P.; D. Navarro; E. Alavez:* Estudio clínico-bioquímico de familiares de pacientes con bocio tóxico difuso. Tesis de Grado, La Habana, INEN, 1931.
2. *Carey, C.; C. Skosey; L. De Groot, et al.:* Thyroid abnormalities in children of parents who have Graves' disease: Possible pre-Graves. *Metabolism* 29 (4): 369-376, 1980.
3. *Tamal, H.; H. Suematsu; S. Nagataki et al.:* Response to TRH and T<sub>s</sub> suppression test in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metabolism* 47 (1): 475-479, 1978.
4. *Chopra, F.; D. Solomon; U. Chopra et al.:* Abnormalities in thyroid function in relatives of patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: Lack of correlation with inheritance of HLA-B8. *J Clin Endocrinol Metabolism* 45 (1): 45-53, 1977.
5. *Tamal, H.; N. Ohsaka; S. Nagataki et al.:* Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease. A follow up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metabolism* 51: 1123-1127, 1980.
6. *Navarro, D.; P. Speck; A. Uriarte; E. Alavez:* Alteraciones de la inmunidad celular en familiares de pacientes con bocio tóxico difuso. *Rev Cub Med* 22 (3): 275-279, 1983.
7. *Navarro, D.; P. Speck; E. Alavez:* Estudio del eje Hipotálamo-hipófiso-tiroideo en familiares de pacientes con bocio tóxico difuso. Trabajo presentado en el IX Congreso Latinoamericano de Endocrinología. Panamá, 1982.
8. *Kaplán, M.; R. Utigar:* Diagnosis of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 7 (1): 97-111, 1978.
9. *Refetoff, S.:* *Thyroid Function Test.* In: *De Groot, L et al. (eds): Endocrinology.* Vol. 1. New York, Grune and Stratton, 1979. Pp. 387-428.
10. *Navarro, D.:* Algunas consideraciones acerca de la cinética del yodo en el bocio tóxico difuso. (En prensa).
11. *Woeberk, R. Sobel; S. Ingbar; K. Sterling:* The peripheral metabolism of triiodo-thyronine in normal subjects and in patients with hyperthyroidism. *J Clin Invest* 49 (2): 643, 1970.
12. *Ingbar, S. H. et al.:* Abnormalities in iodine metabolism in euthyroid relatives of patients with Graves' disease. *J Clin Invest* 35: 714, 1956.
13. *Wartotsky, L; K. Burman:* Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocrine Review* 3(2): 164-218, 1982.
14. *Mateo de Acosta, O. y otros:* Normas de diagnóstico y tratamiento en endocrinología y metabolismo. *Actualidad en Endocrinología* 5 (2): 89-114, 1981.
15. *Dixon, X.; F. Massey:* Introducción al análisis estadístico. Cap. XIII, La Habana, Edición Revolucionaria, 1965.
16. *Navarro, D.; S. Blanca:* Respuesta de TSH a la administración de TRH en el bocio tóxico difuso (En prensa).
17. *Tamai, H. et al.:* Changes in thyroid functions in patients with euthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metabolism* 50: 108, 1980.
18. *Lumheltz, I. B.; J. Faber; C. Kirkegaard et al.:* Metabolic clearance and production rates of 3'-diiodothyronine, 3'-5'-diiodothyronine and 3'-monoiodothyronine in hyper- and-hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 16 (2): 199-206, 1982.

19. *Pittman, C.:* Hormone Metabolism. *In: De Groot L et al. (eds):* Endocrinology. New York Grune and Stratton, 1979. Pp. 365-369.
20. *Levy, R.; J. Jensen; V. Laus et al.:* Serum thyroid hormone abnormalities in psychiatric disease. *Metabolism* 30 (10): 1060, 1981.
21. *Navarro, D.; E. Alavez:* Respuesta de Prolactina y TSH a la administración de Me- toclopramida en familiares de pacientes con BTD. Trabajo presentado en el II Congreso Latinoamericano de tiroides. Perú, 1983.
22. *Navarro, D.; N. Andino; S. Blanca:* Respuesta de prolactina y TSH a la TRH en familiares de pacientes con bocio tóxico difuso. En prensa.
23. *Scanlon, M. F. et al.* Evidence for dopaminergic control of thyrotrophin secretion in man. *Lancet* 2 (8035): 421-423. 1977.

Recibido: 25 de abril de 1984.

Aprobado: 8 de enero de 1985.

Dra. *Daysi Navarro*  
instituto Nacional de Endocrinología  
Zapata y D, Vedado  
Ciudad de La Habana  
Cuba

R.C.M.  
DICIEMBRE, 1965